

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

AUTOR: EDUARDO GARCÍA CALVO



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

OBJETIVOS

El objetivo planteado en este trabajo es una revisión de la utilización de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Aportar una visión generalizada del concepto de anticuerpo monoclonal (mab), para explicar su aplicabilidad terapéutica así como su forma de obtención y producción. Además, se pretende analizar las propiedades farmacológicas (utilidad, mecanismo de acción y reacciones adversas) de las moléculas más representativas entre estos agentes antineoplásicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos y protocolos de uso habitual en Oncología. Para ello se han consultado informes de la SEOM (Sociedad española de Oncología médica), artículos publicados en la base de datos electrónica MEDLINE (PUBMED) y la revista especializada mAbs, así como las fichas técnicas de moléculas comercializadas de CIMA-AEMPS (Centro de información del medicamento-Agencia española del medicamento y producto sanitario) y de los protocolos (Guidelines) de ESMO (Sociedad europea de Oncología médica).

INTRODUCCIÓN

La farmacoterapia moderna se basa en tres principios: necesidad, seguridad y eficacia. Esto puede entrar en conflicto con las estrategias de tratamiento oncológico, dado que se utilizan moléculas muy potentes y agresivas, pero que son absolutamente necesarias para superar el proceso tumoral.

La idea central de la terapia antineoplásica “clásica” es la combinación de moléculas citotóxicas que destruyen las células de rápida replicación, como son las tumorales. De este proceso también se ven afectadas las células sanas, lo que provoca las múltiples reacciones adversas que afectan en gran medida a la calidad de vida de los pacientes. Además, esta quimioterapia “clásica” no siempre se demuestra eficaz, sobretudo en casos de cáncer avanzado (metastásico) y en la aparición de resistencias frente a las terapias utilizadas. Por ello, se han buscado nuevas alternativas, como son los mabs, con el fin de mejorar el margen de seguridad y efectividad principalmente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

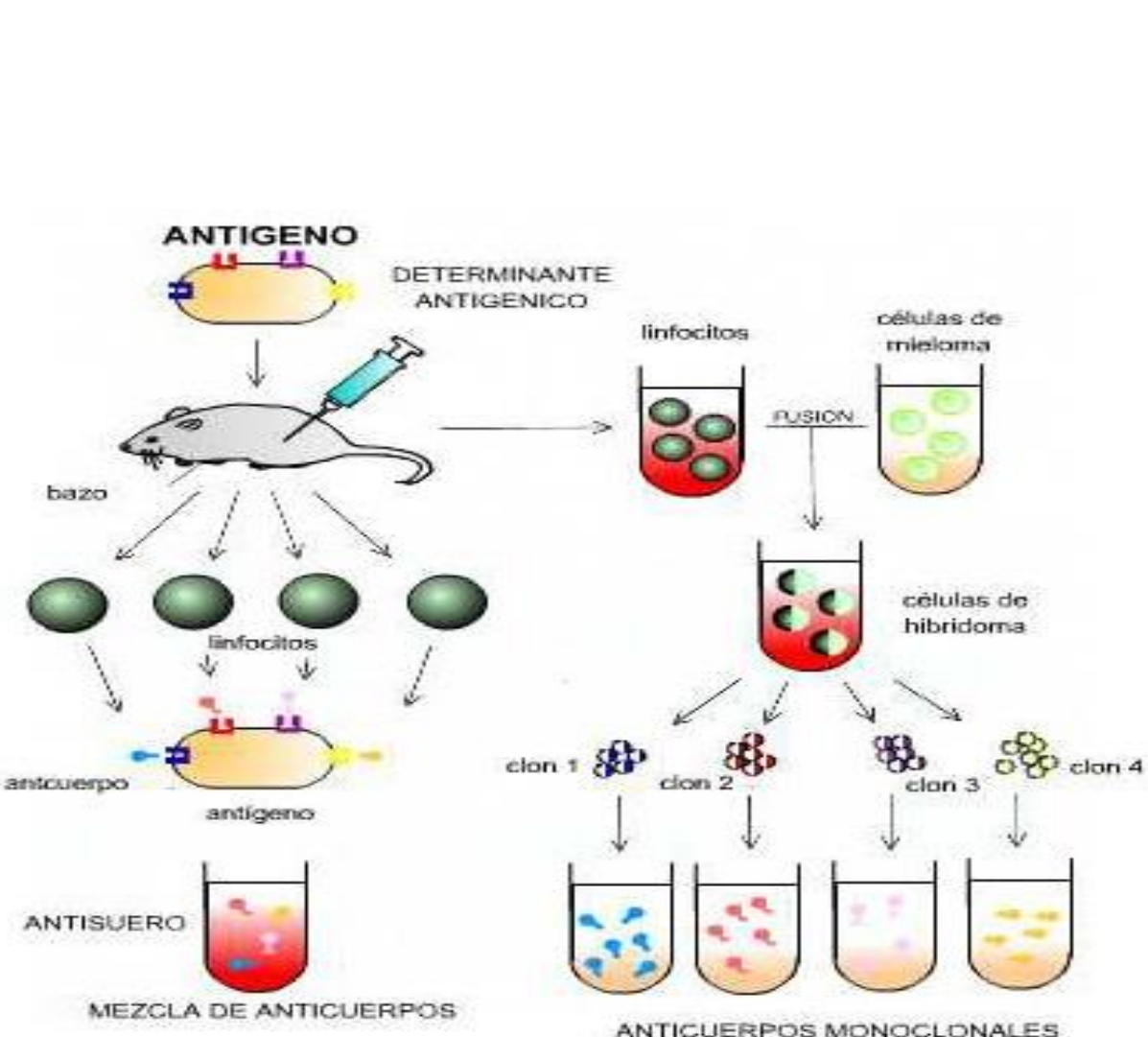


Fig 1. Anticuerpos monoclonales vs policlonales.

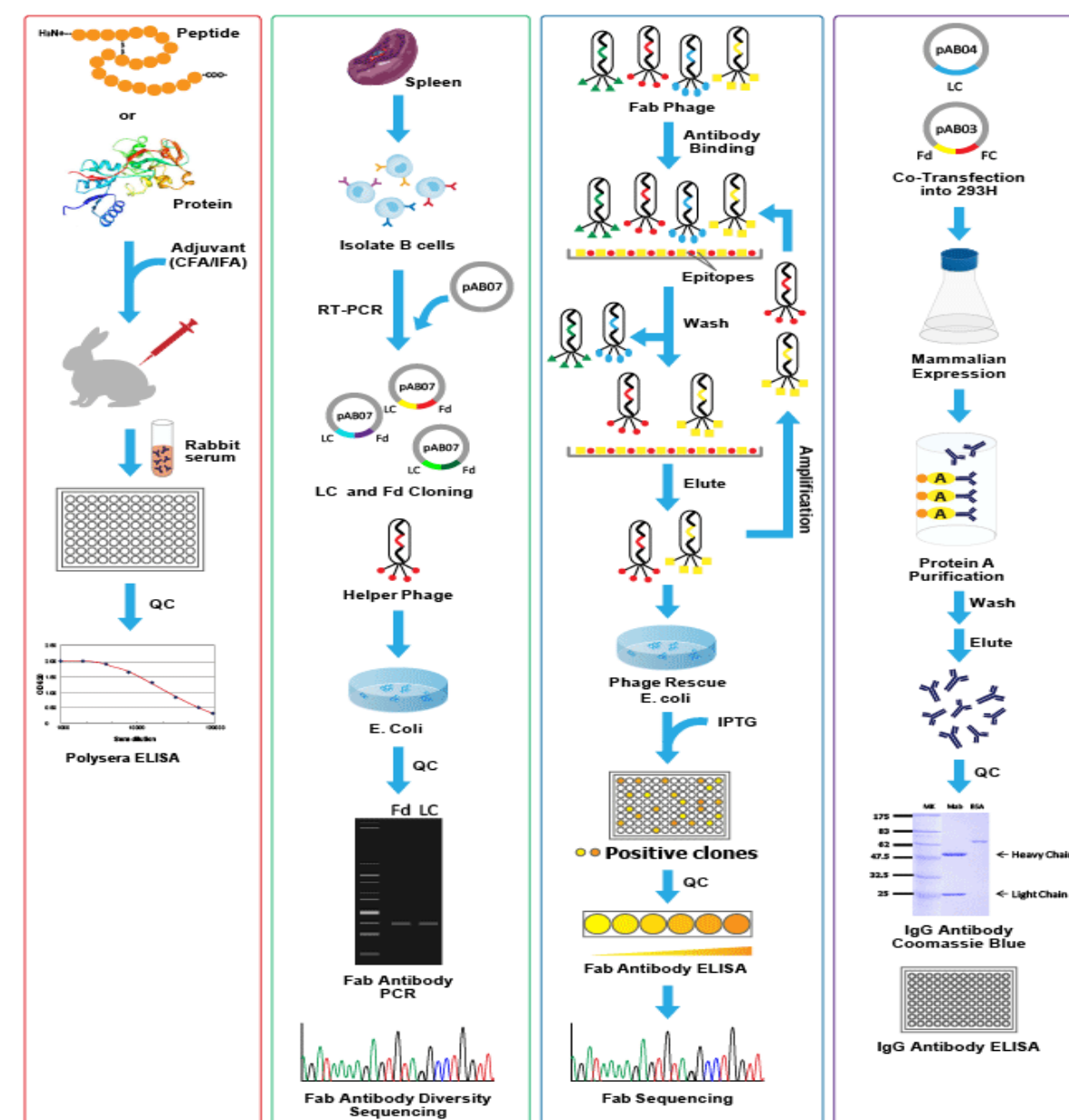


Fig 2. Ejemplo de obtención biotecnológica de mabs.

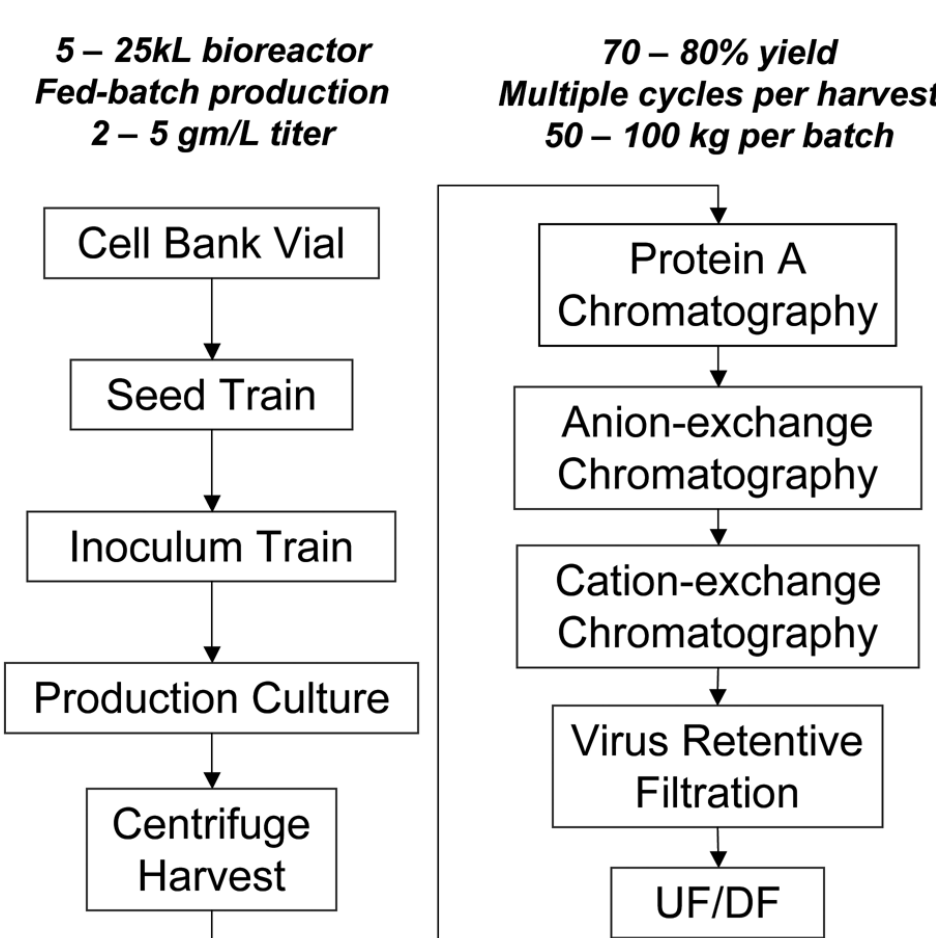


Fig 3. Producción industrial

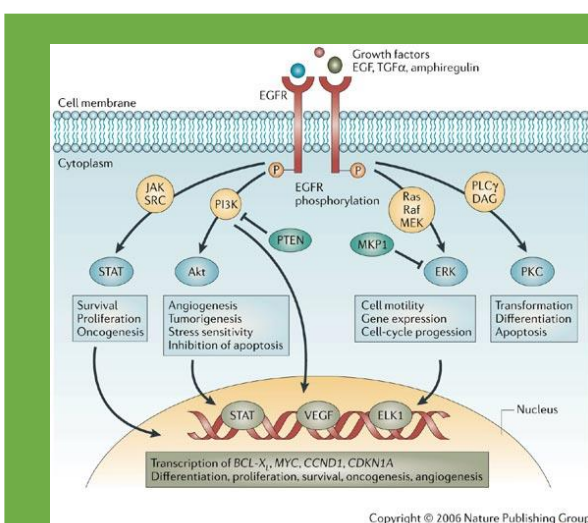
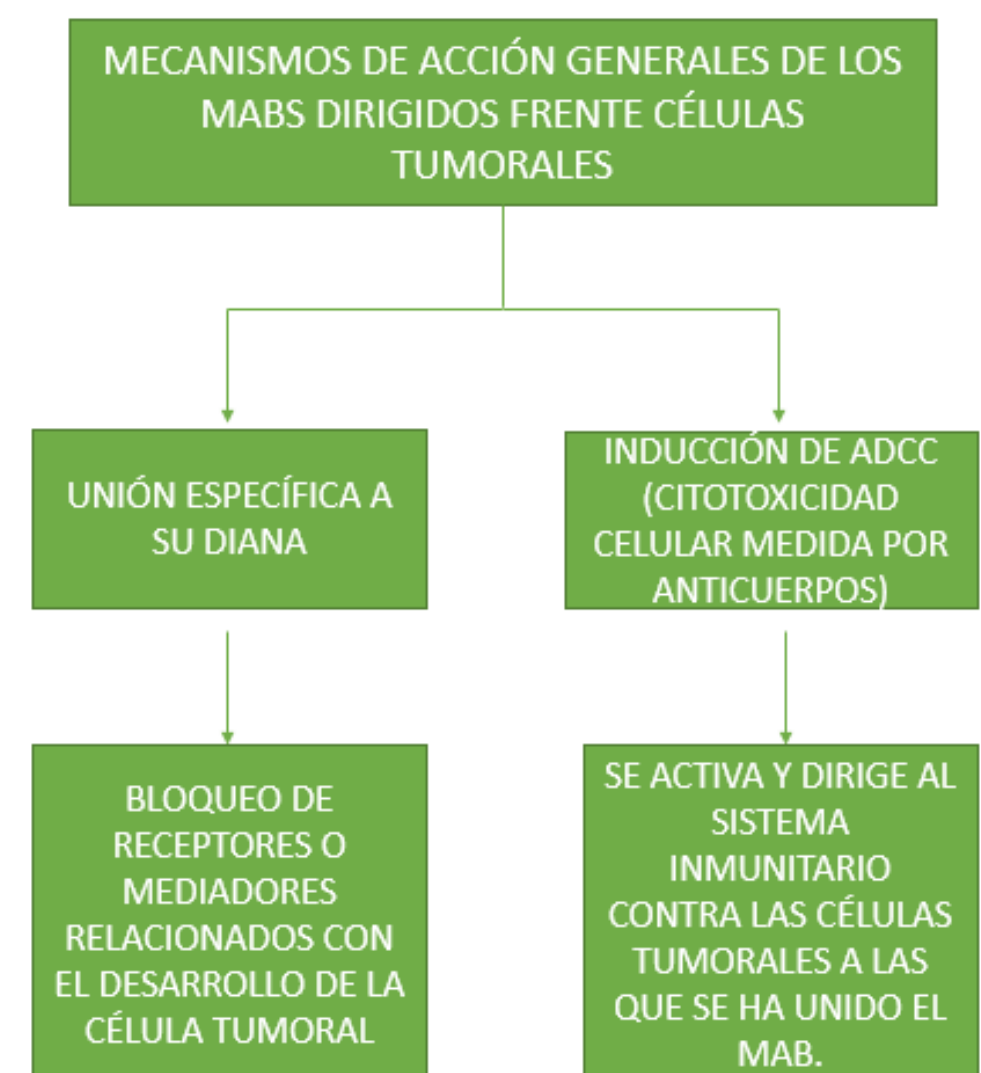


Fig 4. El receptor EGF

MABS DIRIGIDOS FRENTE EGFR

EJEMPLOS	APLICACIONES	OBSERVACIONES
CETUXIMAB	COLORRECTAL METASTÁSICO CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO	SÓLO PARA PACIENTES KRAS (ONCOGEN) NO MUTADO. RAM:ANAFILAXIA POR REACCIONES CRUZADAS CON IgE PREFORMADAS
PANITUMUMAB	COLORRECTAL METASTÁSICO	HUMANIZADO, NO PRODUCE ADCC

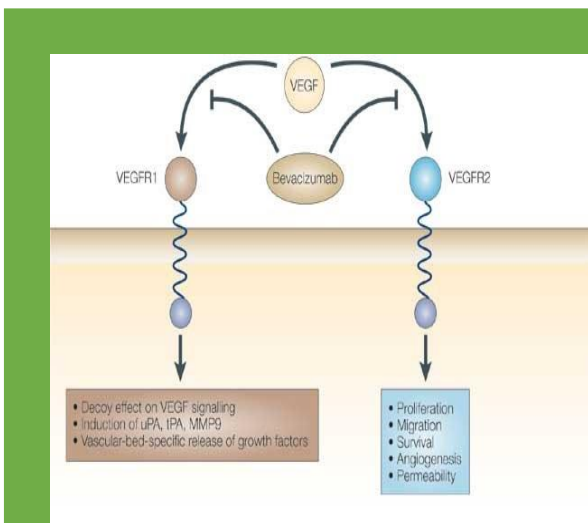


Fig 5. Funciones de bevacizumab

MABS DIRIGIDOS FRENTE VEGF

EJEMPLOS	APLICACIONES	OBSERVACIONES
BEVACIZUMAB	COLORRECTAL METASTÁSICO MAMARIO PULMONAR NO MICROCÍTICO NO RESECANBLE RENAL EPITELIAL OVÁRICO Y DE TROMPAS DE FALOPIO PERITONEAL PRIMARIO	PUEDEN CAUSAR FÍSTULAS Y PERFORACIONES GASTROINTESTINALES DIFICULTA CICATRIZACIÓN
RAMUCIRUMAB	GÁSTRICO Y ADENOCARCINOMA DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA PULMÓN NO MICROCÍTICO	MECANISMO DE ACCIÓN Y RAM MUY SIMILARES A BEVACIZUMAB

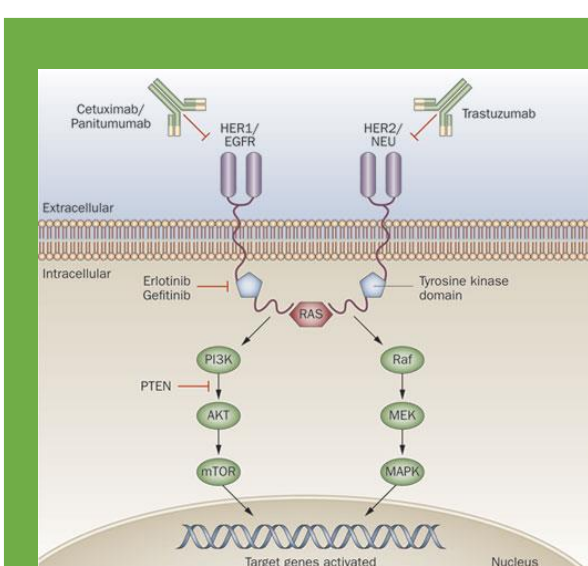


Fig 6. Mabs vs receptores HER

MABS ANTAGONISTAS DE HER2

EJEMPLO	APLICACIONES	OBSERVACIONES
TRASTUZUMAB	MAMA (PRECOZ, METASTÁSICO O TRAS 2 REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA) ADENOCARCINOMA GÁSTRICO	SÓLO EN TUMORES HER2+, DETECTADO POR INMUNOHISTOQUÍMICA Y/O PRUEBAS GENÉTICAS CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON DISNEA GRAVE

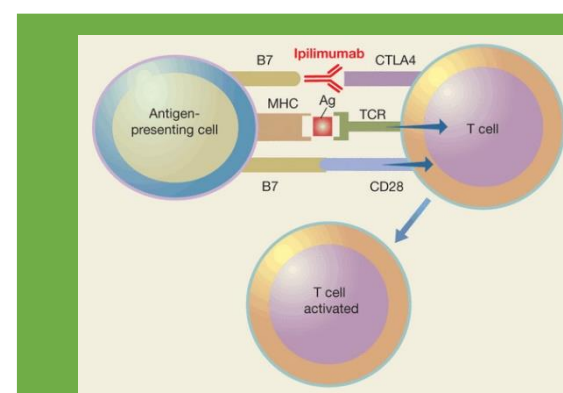


Fig 7. Mecanismo de acción de ipilimumab

MABS ANTAGONISTAS DE CTLA-4

EJEMPLO	APLICACIONES	OBSERVACIONES
IPILIMUMAB	MELANOMA METASTÁSICO	RAM DE TIPO INMUNITARIO COMUNES ESTUDIOS EN CURSO DE LA COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB

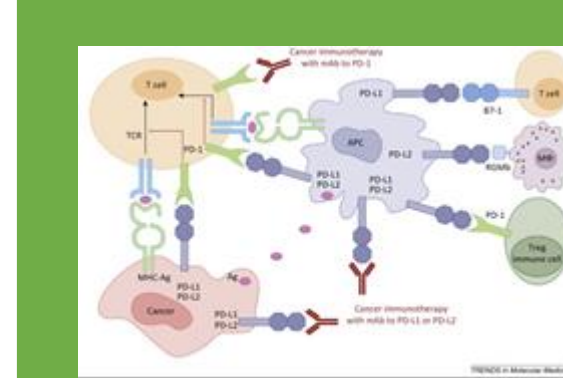


Fig 8. PD-1: funciones y antagonistas

MABS ANTAGONISTAS DE PD-1

EJEMPLO	APLICACIONES	OBSERVACIONES
NIVOLUMAB	MELANOMA AVANZADO CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	MENOS RAM DE TIPO INMUNITARIO QUE LOS ANTAGONISTAS DE CTLA-4 SE COMBINA CON INHIBIDORES DE B-RAF Y/O MEK (PARTICIPANTES VÍA DE LAS MAP QUINASAS)

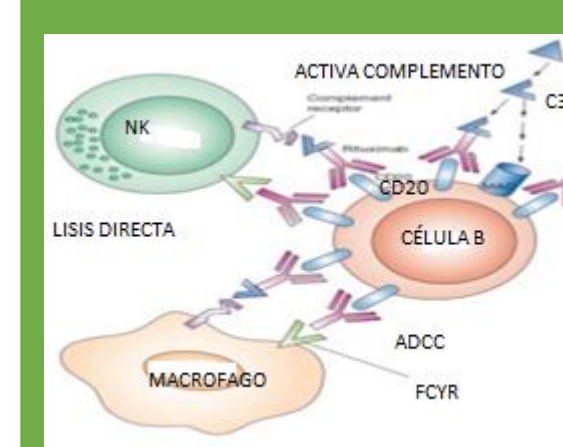


Fig 9. Mecanismo de acción de rituximab

MABS ANTAGONISTAS DE CD20

EJEMPLO	APLICACIONES	OBSERVACIONES
RITUXIMAB	LINFOMA NO HODKING FOLICULAR	ACTIVA EL SISTEMA DE COMPLEMENTO Y ESTIMULA EL RECLUTAMIENTO DE LINFOCITOS NK NO MIOLOTÓXICO

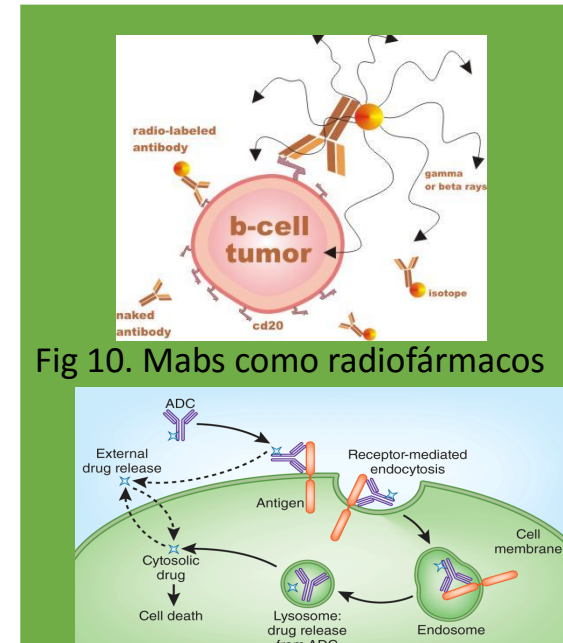


Fig 10. Mabs como radiofármacos

MABS COMO VEHÍCULOS DE OTROS FÁRMACOS

EJEMPLO	APLICACIONES	OBSERVACIONES
IBRITUMOMAB	LINFOMA FOLICULAR LINFOMA NO HODKING DE CÉLULAS B GRANDES TRAS FRACASO DE RITUXIMAB	MAB ANTAGONISTA DE CD20 MARCADO CON ITIRIO 90 “RADIOTERAPIA SELECTIVA”
BRENTUXIMAB	LINFOMA DE HODKING CD30+ COMPLICADO LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES TRAS RECÁIDA O REFRACTARIO	MAB DIRIGIDO CONTRA CD30 UNIDO A MONOMETIL-AURISTATINA E (MMAE) MMAE ALTERA LOS MICROTÚBULOS DE LA CÉLULA Y PROVOCA APOPTOSIS

Fig 11. Mabs como vehículos de citostáticos

CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales han supuesto una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento del cáncer, sobre todo, como segunda línea en cánceres avanzados, metastásicos y/o refractarios a otras terapias, gracias a su doble mecanismo de acción: unión específica a su diana y capacidad de generar ADCC, consiguiendo la activación del sistema inmune contra el tumor. Incluso algunos son utilizados como vehículos de otras moléculas demasiado tóxicas para aplicarlas directamente al paciente. Los retos actuales son desarrollar nuevos mabs dirigidos a nuevas dianas, mejorar el perfil de seguridad (evitar o reducir las reacciones adversas inmunes) y conseguir un abaratamiento del coste de producción mediante nuevas mejoras en el campo de la biotecnología.

BIBLIOGRAFÍA

- Imagen disponible en <http://www.iqb.es/monografia/fichas/f002.jpg>
- Imagen disponible en <http://www.abnova.com/support/technologies.asp?switchfunctionid=%7B026F566A-BE4A-4BC2-924E-84328A3AD0AF%7D>
- Kelley B. Industrialization of mab production technology. mAbs. 2009;1(5):443-452
- Nyati NK, Morgan MA, Feng FY, Lawrence TS. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. Nature Reviews Cancer. 2006; 6:876-885
- Tomado de Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick. Bevacizumab. Nature Drug Discovery. 2004; 3: 995-996
- La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. Nature Reviews Clinical Oncology. 2011; 5:87-596
- Garber K. Industry makes strides in melanoma. Nature Biotechnology. 2010; 28:763-764
- Ohaegbulam KC, Assal A, Yao Y, Zang X. Human Cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 pathway. Trends in molecular medicine. 2015; 21(1): p24-p33
- Tomado de Taylor RP. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2007; 3(2):86-95
- Gregory SA, Holloch K, Gisselbrecht C, Tobinai K, Dreyling M. Harnessing the energy: Development of Radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin Lymphoma. The Oncologist. 2009; 14(2): 4-16
- Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Nature Biotechnology. 2012; 30: 631-63